

LAS BASES NEURALES DEL PROCESO DE ENMASCARAMIENTO.

SEGUNDA PARTE¹

Alberto Salazar-Juárez*, Leticia Parra-Gámez**, Susana Barbosa Méndez*, Philippe Leff*, Benito Antón*

Existen dos procesos que compiten por el control de la actividad locomotora de un organismo: un proceso inhibitorio que está relacionado con una iluminación brillante y un proceso estimulatorio relacionado con una iluminación muy tenue, debajo de 1 lux. A estos procesos se les denomina respectivamente enmascaramiento negativo y positivo. En 1988, Aschoff y von Goetz (8, 9) describieron al enmascaramiento positivo y negativo como el aumento y disminución de la actividad locomotora en respuesta a cambios en la iluminación. De tal manera, la luz no solamente sincroniza al sistema circadiano, sino que también ejerce efectos directos sobre los efectores (osciladores periféricos) que expresan a los ritmos circadianos, como son el efecto de la luz sobre la glándula pineal, que genera la reducción inmediata de la liberación de la melatonina, y la inhibición de la actividad locomotora en roedores nocturnos después de un pulso de luz en la noche. Esta respuesta directa de enmascaramiento anula el control del reloj biológico y genera un ajuste de fase apropiado e inmediato a las condiciones de iluminación (69, 103, 116). Estas dos respuestas de enmascaramiento a la luz son las más estudiadas, pero se han analizado de manera separada. Sin embargo, no se ha dado importancia al cuestionamiento de si estas respuestas pueden relacionarse entre sí, quizás como parte de una respuesta orquestada a la luz. Además, no se conoce si estas respuestas son mediadas por vías fotoreceptivas y substratos neurales comunes.

A) Mecanismos neurales que regulan la inhibición de la liberación de la melatonina por la luz

1. *Fotorrecepción*. En los mamíferos, la remoción de los ojos (transductores de la señal luminosa) elimina totalmente la respuesta inmediata de la glándula pineal a una estimulación luminosa (52). Los límites de sensibilidad espectral necesarios para generar la inhibición en la síntesis y liberación de melatonina, en ratas y ham-

ters (4, 17, 18), sugiere la participación de los fotorreceptores tipo bastón, el fotorreceptor predominante en la retina del roedor. Sin embargo, los ratones mutantes *rd/rd* muestran una supresión de la liberación de la melatonina después de un pulso luz (58). La mutación *rd* genera la pérdida total de los fotorreceptores tipo bastones y una pérdida considerable de los conos, resultando en la ceguera a los tres meses de edad, juzgada por la ausencia de respuestas conductuales (32) o del electrorretinograma a la luz. Esto sugiere que los bastones no son necesarios para generar una respuesta de enmascaramiento del ritmo de síntesis y liberación de melatonina provocada por la luz. Otro estudio demostró que los ratones *rd/rd* con una lesión transgénica adicional que induce la degeneración en los conos, también presentaban una inhibición en la síntesis y liberación de la melatonina inducida por la luz (59). No se conoce el fotorreceptor que media la respuesta de enmascaramiento del ritmo de síntesis y liberación de melatonina inducido por la luz.

2. *Sustrato anatómico*. Se conoce muy bien la proyección nerviosa que transmite la información luminosa desde la retina a la glándula pineal; a través de ésta el reloj biológico (núcleo supraquiasmático-NSQ) regula la liberación rítmica de la síntesis y liberación de melatonina (2). Esta proyección multisináptica se inicia en el tracto retinohipotalámico (TRH) (66), el cual transmite la información luminosa al reloj biológico; éste, a su vez, proyecta al núcleo dorsomedial del hipotálamo, el cual, a través del haz del cerebro medio anterior, proyecta al ganglio cervical superior que inerva a la glándula pineal (50, 52). Los núcleos neurales en los cuales hace relevo la información luminosa podrían ser los sitios en los que se lleva a cabo la regulación de la respuesta de enmascaramiento a la luz.

2.1. *Núcleo supraquiasmático*. La posición del NSQ en el circuito neural que media las respuestas de la glándula pineal a la luz, genera la pregunta de si el NSQ influye

* Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

** Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Alberto Salazar Juárez. Subdirección de Investigaciones Clínicas. Laboratorio de Neurobiología Molecular y Neuroquímica de las Adicciones. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México, D.F. Tel (5255) 5655 2811(ext. 528 o 105). Fax: (5255) 5513 3722. Email: asalazar@ifc.unam.mx

¹ Los resúmenes tanto en español como en inglés aparecieron en la primera parte de este artículo. Vol. 29, No. 6, noviembre-diciembre de 2006.

activamente en esta respuesta. Un indicio de que el NSQ puede ser más que un punto de relevo para la información luminosa, es la persistencia en la supresión de la síntesis y liberación de la melatonina y de la enzima limitante para su producción, la N- acetyl-transferasa, después de haber finalizado un pulso de luz (44). Este efecto puede ser debido a una disminución del aporte simpático a la glándula pineal. La disminución en el aporte simpático puede llevarse a cabo por medio de señales que surgen desde el NSQ. De esta manera, el NSQ podría regular la duración de la inhibición en la liberación de la melatonina inducida por la luz. Es probable que el NSQ esté involucrado en los dos mecanismos que ajustan la fase de la liberación de la melatonina, por la glándula pineal, a la luz ambiental: la sincronización del reloj circadiano y el enmascaramiento de la liberación de la melatonina por la luz.

2.2 Hojuela intergeniculada. Se conoce muy poco sobre la influencia de otras conexiones a la glándula pineal que participan en la supresión de la síntesis y liberación de la melatonina inducida por un pulso luz. Se ha reportado que la hojuela intergeniculada (HIG) proyecta a la glándula pineal (19). Sin embargo, la lesión de la HIG no elimina en ratas la disminución inducida por pulsos de luz de corta duración (1-15 min.) en la liberación de la melatonina por la pineal (19). No hay otros estudios que evalúen el papel de la HIG u otras estructuras del Sistema Nervioso Central en la regulación de la respuesta de la glándula pineal a la luz.

B) Mecanismos neurales que regulan el enmascaramiento de la actividad locomotora por la luz

I) Fotorrecepción. El enmascaramiento y la sincronización tienen como función confinar la actividad de un animal a un nicho temporal específico, diurno o nocturno. Ambos procesos requieren de la detección de los niveles de iluminación y no de sus diferencias espacio-temporales. Existe poca información acerca de si es necesaria la estimulación de la retina para inducir los efectos directos de la luz (enmascaramiento) sobre la actividad locomotora (27). No sería sorprendente que el umbral de luminiscencia necesario para inducir las respuestas de enmascaramiento inducidas por la luz esté en el mismo orden de magnitud que el umbral de luminiscencia que se requiere para inducir respuestas de fase. Esto sugiere un sistema fotoreceptivo común para la detección de los niveles de irradiancia del ambiente. Por ejemplo, la enucleación en el ratón impide la supresión de la actividad locomotora inducida por pulsos de luz (75).

Es probable que a nivel de los fotorreceptores el enmascaramiento y la sincronización a la luz comparten un origen común. Algunas observaciones han sugerido que el sistema clásico de conos y bastones, ade-

más de participar en la formación de imágenes, pueda también participar en el mecanismo de enmascaramiento de la actividad locomotora por la luz (78). Sin embargo, ambos procesos se presentan en ratones mutantes de la cepa rd (*rd/rd*), los cuales muestran degeneración retinal (33, 74). Estos ratones pierden eventualmente todos sus bastones y muchos de los conos degeneran secundariamente (32). A pesar de lo anterior, los ratones *rd/rd*, mantienen la capacidad de responder a la luz mediante un mecanismo de enmascaramiento agudo a la luz, pues la actividad locomotora se suprime después de un pulso luz (78). Por otro lado, en los ratones viejos *rds/rds* (con degeneración retinal lenta) en los que la degeneración retinal está muy avanzada, y en ratones transgénicos con degeneración inducida por un gen de toxina de difteria fusionado al promotor de los bastones, se ha observado un aumento en la inhibición de la actividad locomotora por la luz (enmascaramiento negativo) (77). Esto sugiere que los fotorreceptores del tipo de los conos y los bastones no son necesarios para mediar los efectos agudos de la luz sobre la actividad locomotora (78), por lo que el enmascaramiento inducido por la luz dependería de otro tipo de fotorreceptor contenido en la retina. En un estudio reciente, en el que se combinó la mutación *rd/rd* con delecciones en los genes que codifican para los criptocromos 1 y 2, se observó que los ratones carentes tanto de los fotorreceptores basados en las opsinas (conos y bastones) como de los criptocromos 1 y 2, son claramente deficientes en responder a pulsos de luz, considerado esto a partir de la supresión de la actividad locomotora (107). Por otro lado, los ratones mutantes de los genes que codifican para los criptocromos 1 y 2, pero que tienen intactos los fotorreceptores tipo conos y bastones, muestran una clara supresión de los niveles de actividad locomotora durante la exposición a la luz (79, 107), lo cual sugiere que los criptocromos 1 y 2, así como los fotorreceptores tipo conos y bastones, no son esenciales de forma individual para mediar los efectos directos de la luz sobre la actividad locomotora. Sin embargo, la presencia conjunta de fotorreceptores tipo conos y bastones, y los criptocromos 1 y 2 son necesarios para la traducción de la información luminosa que genera la supresión de la actividad locomotora. Estos resultados sugieren mecanismos redundantes de los distintos tipos de fotorreceptores que participan en la generación de la respuesta de enmascaramiento y quizás también en las respuestas de fase inducidas por pulsos de luz (34, 74, 88). Es probable que el sistema de detección de irradiancia que medie ambos procesos sea a través de fotorreceptores muy especializados, localizados en la retina interna. Debido a que las respuestas a la luz como la contracción pupilar, la supresión directa de la activi-

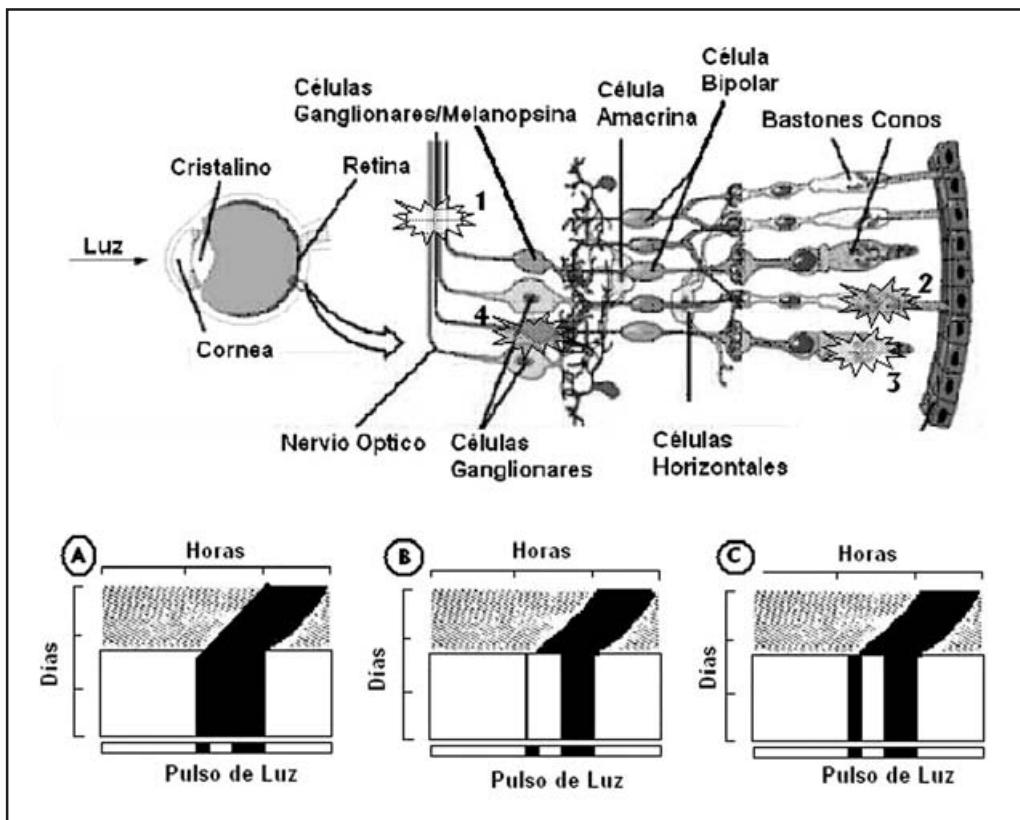


Fig. 1. Representación esquemática de los efectos generados en el ritmo circadiano de actividad locomotora (A-C) por las lesiones que se han realizado a los diferentes tipos de células que componen al ojo (1-4). El corte de los nervios ópticos (1) genera la pérdida total de la respuesta de enmascaramiento a la luz (A). La lesión de los fotoreceptores tipo bastones (2) no altera la respuesta de enmascaramiento a la luz (C). En cambio, la lesión de los fotoreceptores tipo conos (3) aumenta la magnitud de la respuesta de enmascaramiento a la luz (B). La lesión de las células ganglionares inmunorreactivas a melanopsina (4) elimina la respuesta de enmascaramiento a la luz (A).

dad locomotora inducida por la luz (enmascaramiento)(73), la preferencia de áreas oscuras (74), la sincronización de los ritmos circadianos a un ciclo L:O (27), las respuestas de fase inducidas por pulsos de luz (33) y las respuestas aversivas usando la luz como señal (80), no son eliminadas después de la degeneración retinal, se ha intentado la búsqueda de otro tipo de fotorreceptores diferentes del tipo de los conos o los bastones, que median las respuestas del sistema circadiano a las señales luminosas (81). Es evidente que el efecto de enmascaramiento negativo (inhibitorio) de la luz sobre la actividad locomotora de un animal nocturno es mediado por el sistema retinal que no forma imágenes, capaz de detectar los niveles de irradiancia que induce la sincronización de los ritmos circadianos. Se ha propuesto a la melanopsina como el fotopigmento que podría mediar estas respuestas (81). Trabajos recientes han sugerido que las células ganglionares de la capa interna de la retina, que son inmunorreactivas a la melanopsina, podrían mediar los efectos de la luz sobre la actividad locomotora (41, 42, 90). Las células de la retina que son inmunorreactivas a la melanopsina pro-

yectan al núcleo supraquiasmático (NSQ), a la hojuela intergeniculada (IGL), al *prectectum* y a otras áreas del cerebro (41), por lo que la melanopsina sería una sustancia que actúa probablemente en la detección y la transmisión de la irradiancia necesarias para inducir una respuesta de enmascaramiento a la luz. El ratón desprovisto (*knockout*) de melanopsina muestra una disminución en la magnitud de las respuestas de fase, un acortamiento del periodo en luz constante y una disminución de la respuesta pupilar inducidas por la luz (60, 85, 104). La generación de las respuestas de fase y el valor del periodo endógeno son dependientes del NSQ, en cambio la respuesta pupilar se relaciona con el *prectectum*. En este ratón *knockout* las respuestas de enmascaramiento inducidas por la luz también están alteradas; las alteraciones son más evidentes cuando se incrementa la duración del pulso de luz (después de 100 minutos) y los niveles de intensidad del pulso de luz exceden a los 800 lux. En estas condiciones de iluminación la expresión de las respuestas de enmascaramiento inducidas por la luz están virtualmente ausentes en los ratones mutantes desprovistos de melanop-

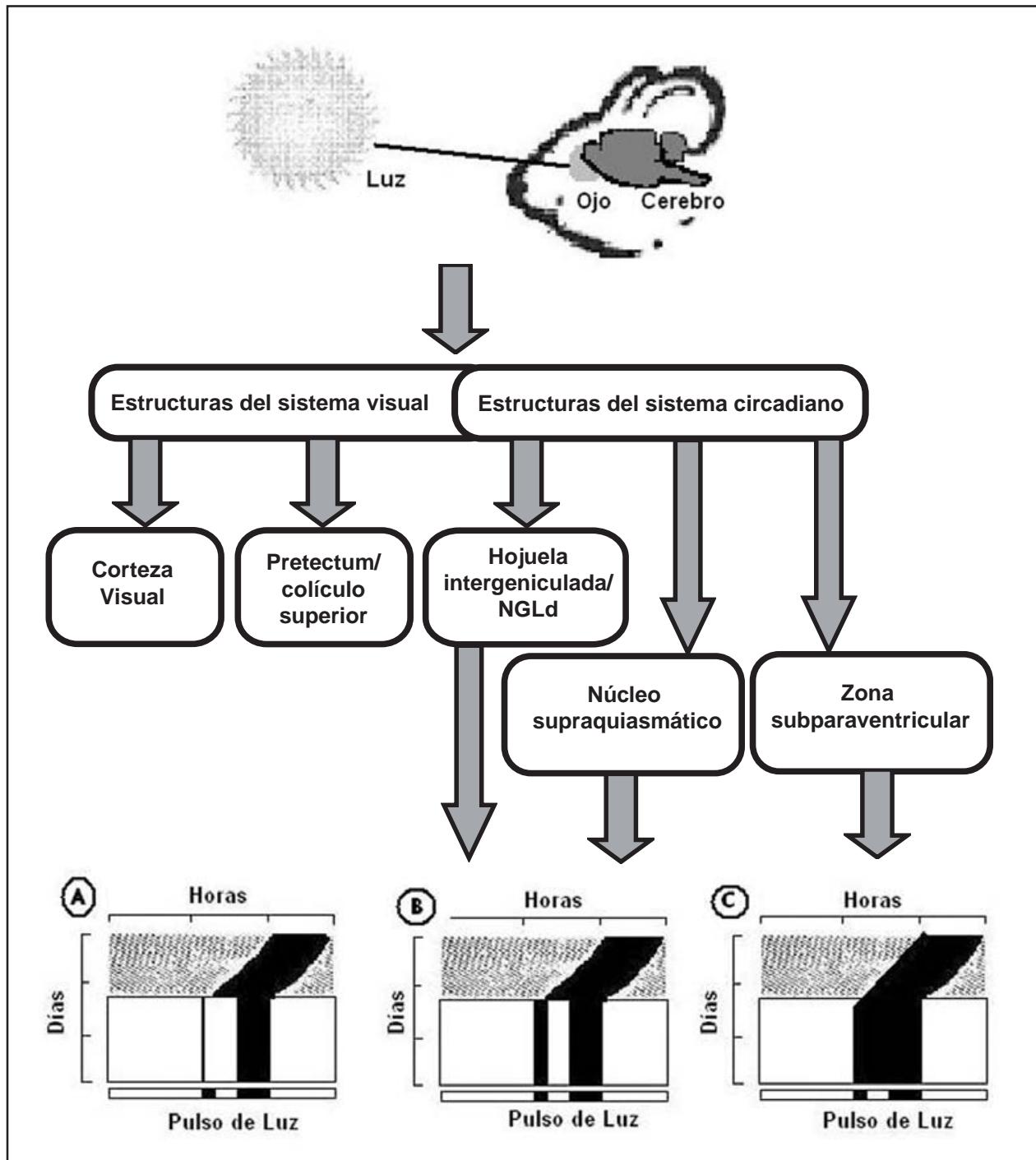


Fig. 2. Representación esquemática de los efectos generados en el ritmo circadiano de actividad locomotora (A-C) por las lesiones de diferentes núcleos del sistema nervioso central. La lesión de estructuras que componen al sistema visual como: la corteza visual, el pretectum, el colículo superior y la hojuela intergeniculada generan un aumento en la respuesta de enmascaramiento (A); en cambio la lesión de estructuras que componen al sistema circadiano como el NSQ o la zona subparaventricular del hipotálamo generan resultados ambiguos, por un lado eliminan totalmente la respuesta de enmascaramiento (C) y por otro no tienen efecto (B).

sina, pero se expresan fuertemente en los ratones intactos. Esto sugiere que al inicio de la estimulación la presencia de luz suprime la expresión de la actividad locomotora en el ratón mutante a través de un mecanismo que compensa parcialmente la falta de melanopsina; sin embargo este mecanismo no puede sostener

esta respuesta inicial. Esto sugiere que una de las funciones de la melanopsina es mantener la respuesta a la iluminación por largos períodos de tiempo. Por otro lado, cuando estos ratones se exponen a altas intensidades de luz (más de 800 lux) en pruebas de 1 hora, las respuestas pupilares a la luz disminuyen; esto concor-

daría con la función de la melanopsina como un detector de la irradianza en la retina interna (81). En contraste con las alteraciones observadas en el enmascaramiento a altas intensidades de luz en los ratones mutantes, cuando estos ratones son expuestos a bajas intensidades de luz las respuestas de enmascaramiento son indistinguibles de las del ratón intacto. Esto sugiere que el enmascaramiento positivo inducido por bajas intensidades de luz es dependiente del sistema de fotorreceptores tipo conos y bastones, ya que en el ratón *rd/rd*, que sufre degeneración de la retina externa, se elimina el enmascaramiento positivo o está significativamente atenuado (81).

Recientemente se reportó (26) en el ratón mutante del receptor dopaminérgico D2, que a pesar de que su ritmo circadiano de actividad locomotora es normal, un pulso de luz no induce respuestas de enmascaramiento, lo cual sugiere que el sistema dopaminérgico, a través de la activación del receptor D2, regula el proceso de enmascaramiento inducido por la luz. Este sistema dopaminérgico está localizado presumiblemente en la retina, ya que otro elemento anatómico del sistema circadiano carece de una alta densidad de receptores dopaminérgicos.

II) Núcleo supraquiasmático. Han sido identificados los sitios del Sistema Nervioso Central (SNC) que regulan algunas de las funciones no visuales. Por ejemplo, la sincronización de un ritmo circadiano a la luz es mediada por el NSQ y las respuestas pupilares son medidas por el núcleo pretectal olivar. Sin embargo, permanecen desconocidos los núcleos cerebrales encargados de regular las respuestas de enmascaramiento de la actividad locomotora inducidas por la luz. Dado que los procesos de enmascaramiento y de sincronización a la luz sirven para confinar la actividad de un organismo en la noche o en el día y dado que ambos requieren de la detección de irradianza, es posible que las áreas del SNC necesarias para la regulación de los ritmos circadianos, relacionadas anatómicamente con el sistema visual (como el NSQ y la hojuela intergeniculada), estén involucradas en la regulación del enmascaramiento a la luz. Ambos núcleos contienen, por un lado, neuronas que responden tópicamente a la luz y actúan como detectores de la luminiscencia, y por otro lado, sus neuronas son inervadas por células de la retina inmunoreactivas a la melanopsina. En el NSQ se encuentra contenido el mecanismo de reloj biológico que regula temporalmente la actividad locomotora (53) y este núcleo recibe una densa inervación de células retinales que expresan la melanopsina. A través de estas células la luz induce respuestas de fase que son generadas por el NSQ; además la lesión electrolítica de este núcleo elimina totalmente las respuestas de fase inducidas por

la luz, lo cual lo hace un buen candidato para ser la estructura que regula las respuestas de enmascaramiento generadas por la luz. Existe un buen número de publicaciones que proporcionan datos sobre los efectos de la lesión del NSQ sobre las respuestas de enmascaramiento inducidas por la luz. Algunos estudios reportan la pérdida de los ritmos circadianos de la ingesta de agua, de la actividad locomotora o del ciclo sueño-vigilia, no sólo en condiciones de iluminación constante, sino también cuando los animales se someten a ciclos de luz-oscuridad (L:O). Otros estudios que involucran a ratones mutantes nulos de los dos genes criptocromos (los cuales son arrítmicos en condiciones constantes), muestran que en estos ratones, que tienen un NSQ funcionalmente disminuido, los pulsos luz de diferentes intensidades aplicadas en la noche subjetiva no generan alteraciones en la inhibición de la actividad locomotora inducida por la luz (1, 43, 113). Estos resultados apuntan a una pérdida o atenuación del enmascaramiento generada por la lesión del NSQ, pero otros trabajos, en cambio, reportan la persistencia del enmascaramiento a la luz en los ritmos circadianos de ingestión de agua y de actividad locomotora bajo condiciones de L:O después de la lesión del NSQ (15, 36, 65, 105, 110). Por ejemplo, el chimpancé diurno *Tamias striatussel*, que durante la noche permanece dentro de su madriguera, persiste en este patrón temporal después de la lesión del NSQ, lo cual sugiere que su conducta es influida directamente por el ciclo L:O (21-23). Sisk y Stephan observaron que la variabilidad en la respuesta de enmascaramiento inducidos por la luz en los sujetos con lesión del NSQ podría ser debido a diferentes grados de daño accidental al quiasma óptico más que a la lesión del NSQ. Por su parte, Mistberger reportó que la magnitud del daño al quiasma óptico se correlacionaba con la presencia o pérdida del enmascaramiento inducido por la luz (65, 110). La lesión del quiasma óptico induce una pérdida considerable de las proyecciones retinales hacia áreas del SNC que reciben proyecciones de la retina. Esta disminución en el aporte retinal podría generar la pérdida del enmascaramiento inducido por la luz observado después de la lesión del NSQ. Esto sugiere que la ausencia de enmascaramiento puede ser el resultado de la pérdida de proyecciones retinales a otros núcleos del SNC fuera del NSQ, los cuales pueden regular al enmascaramiento.

A pesar de que probablemente el NSQ no es necesario para la expresión de los efectos directos de la luz sobre la actividad locomotora (93), debido a que la lesión electrolítica del NSQ no altera la expresión de las respuestas de enmascaramiento a la luz, no se excluye la posibilidad de que el NSQ participe en la regulación del enmascaramiento inducido por la luz en el animal intacto. Existen posiblemente vías y áreas del SNC re-

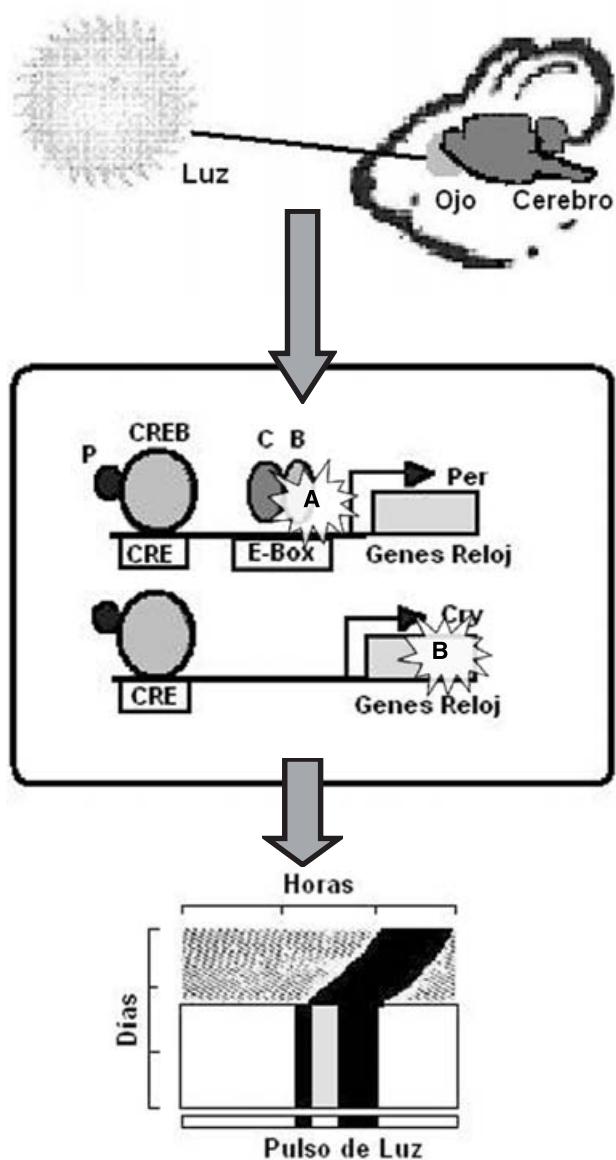


Fig. 3. Representación esquemática de los efectos generados en el ritmo circadiano de actividad locomotora (A-C) ocasionado por la mutación en alguno de los genes reloj. La mutación en el gene Clock (A) genera una disminución en la respuesta de enmascaramiento a la luz; en cambio la mutación de los genes reloj Cry (B) no altera la respuesta de enmascaramiento a la luz.

dundantes encargadas de regular las respuestas a la luz a través de rutas separadas; este modelo permitiría explicar por qué la lesión electrolítica del NSQ no altera el enmascaramiento a la luz. Sisk y Stephan (110) exploraron la posibilidad de mecanismos redundantes en la expresión del enmascaramiento inducido por la luz en sujetos con lesión del tracto óptico primario, con lesión del NSQ y con lesión selectiva de los tractos ópticos accesorios. En ninguno de estos grupos se eliminó la respuesta de enmascaramiento inducida por la luz,

debido, posiblemente, a que algunas fibras visuales no fueron totalmente lesionadas. Otra posibilidad es que algunas fibras del tracto retinohipotalámico (TRH) no proyecten solamente al NSQ, sino también a otras áreas hipotalámicas (57). Boer (15) reportó que la lesión electrolítica del NSQ no elimina proyecciones del TRH a otras áreas del SNC, es decir, la inervación del TRH a áreas fuera del NSQ como la zona subparaventricular (SPZ), la HIG o el área hipotalámica anterior permanece intacta incluso después de la lesión del NSQ (92).

Con base en la presencia de proyecciones retinales al NSQ y a la SPZ, se puede sugerir que las señales que median la regulación circadiana de la actividad locomotora y las señales que median el efecto de enmascaramiento de la luz sobre la actividad locomotora pueden convergir en el mismo punto dentro de los circuitos neurales que controlan esta conducta. Es razonable pensar que las influencias sobre las estructuras que regulan la actividad locomotora integran el perfil temporal de actividad durante la exposición a un ciclo L:D, por lo que el control circadiano y el enmascaramiento convergen sobre la regulación de la actividad locomotora dentro del NSQ o dentro de un área que proyecta al NSQ como la SPZ (57).

III) El papel del complejo geniculado del tálamo. Las lesiones de otras estructuras del sistema visual del roedor alteran la respuesta de enmascaramiento a la luz. El núcleo geniculado lateral dorsal del tálamo (NGLd) recibe proyecciones de células ganglionares de la retina a través de la vía visual primaria, las cuales hacen relevo en este núcleo y proyectan a la corteza visual (área 17). Por otro lado, se ha reportado una proyección del complejo geniculado al NSQ, la cual fue inicialmente revelada como una parte de un arreglo de proyecciones eferentes del núcleo geniculado lateral ventral (NGLv) (40). Sin embargo, análisis subsecuentes demostraron que las aferentes del geniculado al NSQ se originan de una delgada lámina de neuronas que fue distinguida por su inmunoreactividad al neuropéptido Y. Estas células conforman a la llamada hojuela intergeniculada (HIG), la cual está localizada entre el NGLv y el NGLd; ésta recibe proyecciones de la retina y es estructural y funcionalmente distinta del NGLv y NGLd (67, 70, 71). El enmascaramiento inducido por la luz no requiere de la percepción de formas o movimientos sino sólo de niveles de iluminación. Como se mencionó anteriormente, en el NSQ existen neuronas que responden tópicamente a la luz, sin embargo la lesión del NSQ no elimina ni atenua el enmascaramiento, por lo que posiblemente otra área del SNC con neuronas que codifiquen para la luminiscencia medie el enmascaramiento de la actividad locomotora por la luz. La HIG recibe proyecciones directas de la retina a través de los

tractos ópticos primarios y contiene neuronas que codifican la luminiscencia (39, 40). De hecho, algunas proyecciones de la retina que proyectan a la HIG son colaterales de neuronas retinales que inervan al NSQ (86). Esto sugiere que la HIG podría estar involucrada en la regulación del enmascaramiento inducido por la luz. Albers (1982) y Edelstein (1995) especularon que la persistencia del enmascaramiento inducido por la luz, observado en primates con lesión del NSQ, se debía a que la HIG podría participar integrando algunas funciones en este proceso (3, 28). Cipolla-Neto sugirió que la supresión aguda de la melatonina inducida por pulsos de luz de corta duración (enmascaramiento negativo) era alterada por lesiones de la HIG (19). Sin embargo, la lesión electrolítica de la HIG y del NGLd-v no altera la inhibición de la actividad locomotora inducida por la luz en el hamster. Es más, se observa un aumento significativo del enmascaramiento en sujetos con lesión de la IGL (29, 57, 94). Posteriormente se reportó que la respuesta de enmascaramiento inducida por la luz era más significativa en ratones que eran sometidos a una lesión del NGLd, lo cual sugiere que el aumento en la respuesta de enmascaramiento a la luz observado después de la lesión de la HIG era debido probablemente a un daño incidental del NGLd.

IV) El papel de la corteza visual. Se ha reportado que la respuesta de enmascaramiento inducida por la luz aumenta después de la lesión de la corteza visual en hamsters y ratones (96). Esto sugiere que la corteza visual, así como la HIG y el NGLd, regulan el mecanismo de enmascaramiento negativo inducido por la luz. Es decir, sin estas estructuras el efecto inhibitorio de la luz sobre la actividad locomotora es más fuerte (95). Como se mencionó anteriormente, los ratones mutantes *rd/rd*, con degeneración de la retina, muestran una respuesta de enmascaramiento más fuerte a la luz que los sujetos normales (73, 77, 78). Se ha reportado que la degeneración retinal que muestra esta cepa de ratón afecta las proyecciones visuales a la corteza visual; sin embargo, el TRH permanece intacto (34, 89). Esto podría explicar el aumento en la respuesta de enmascaramiento inducido por la luz observado en estos ratones lo cual apoya la participación de la corteza visual en la regulación del enmascaramiento negativo inducido por la luz.

V) Papel del pretectum. El *pretectum* es una estructura del SNC compuesta de varios núcleos, entre ellos el colículo superior y el inferior, los cuales están involucrados en el procesamiento visual y en el movimiento de los ojos. La lesión del *pretectum* atenua las respuestas conductuales a la transición de la luz a la oscuridad (61, 62), lo que sugiere que el *pretectum* podría participar en la regulación de los efectos directos de la luz

sobre la conducta. Hay varias razones que apoyan la participación del *pretectum* en la regulación de las respuestas de enmascaramiento inducidas por la luz (por ejemplo, algunos núcleos pretectales reciben proyecciones directas de la retina) (71, 89, 106). Por otro lado, se ha reportado que el colículo superior no es necesario para la regulación de las respuestas de enmascaramiento (96), sin embargo esta área cerebral puede modular el enmascaramiento, más que mediar la respuesta por sí misma, a través de la proyección del colículo superior al cuerpo geniculado y al *pretectum*, dado que el geniculado no es necesario para generar el enmascaramiento a la luz, pues la lesión de éste aumenta el enmascaramiento, pero no lo elimina. El *pretectum* podría ser una estructura importante para la expresión del enmascaramiento, ya que podría ser inhibido directamente por la corteza visual o indirectamente vía el colículo superior (95), dado que los sujetos con lesiones de la IGL, del NGLd, de la corteza visual o del colículo superior muestran un aumento en la respuesta de enmascaramiento a la luz. Estos resultados sugieren que las aferencias a la corteza visual, y posiblemente a otros centros visuales que hacen relevo en el geniculado, son importantes en la regulación del enmascaramiento inducido por la luz. Cuando estos circuitos son interrumpidos a nivel de la retina (en el caso de la degeneración retinal) o a lo largo de la vía visual a la corteza (lesiones del HIG, NGLd y NGLv), se altera la expresión de las respuestas de enmascaramiento inducidas por la luz (están aumentadas). Esto sugiere que la privación de las aferencias visuales a la corteza visual podría ser la causante del aumento en la respuesta de enmascaramiento inducido por la luz y que la corteza visual podría ser la región del SNC encargada de regular el enmascaramiento negativo a la luz (disminución de la actividad locomotora). Si uno distingue entre un sistema visual clásico encargado de la percepción de imágenes y un sistema visual para la detección de irradiación para el día y la noche, entonces las aferencias al sistema visual clásico parecerían inhibir la respuesta de enmascaramiento a la luz que es mediada por un sistema de detección de irradiación no visual. Las alteraciones de las aferencias al sistema tálamico y cortical clásico evidentemente remueven esta inhibición y pueden provocar un aumento del enmascaramiento. La naturaleza de esta inhibición es desconocida pero presumiblemente depende de algunas fibras corticofugales directas o indirectas hacia áreas del SNC que regulan el enmascaramiento. Por ejemplo, la corteza visual proyecta a estructuras visuales subcorticales.

VI) Núcleo preóptico ventrolateral. Otra área del SNC que recientemente se ha propuesto como reguladora de los efectos de la luz sobre el ciclo actividad-repozo es el

núcleo preóptico ventrolateral, dado que este núcleo contiene neuronas que son inervadas por el TRH y tiene conexiones con los mayores componentes del sistema monoaminérgico ascendente. Sin embargo, la participación de este núcleo en la respuesta inmediata a la luz no ha sido determinada aún (95).

VII) Zona subparaventricular del hipotálamo. El tracto retinohipotalámico (TRH) envía proyecciones a otras áreas hipotalámicas fuera del NSQ, como el área hipotalámica anterior y la zona subparaventricular del hipotálamo (SPZ)(57). Estas áreas del SNC pueden contribuir a la regulación de los efectos agudos de la luz sobre la actividad locomotora, sin embargo existen pocos reportes de su relación con el enmascaramiento inducido por la luz. Diversos reportes han sugerido que una estructura importante para la regulación del enmascaramiento a la luz es la SPZ. Como se había mencionado anteriormente, la lesión del NSQ induce alteraciones en el enmascaramiento negativo. Estas alteraciones están asociadas con la extensión de la lesión del NSQ que induce una pérdida de la inervación retinal a la SPZ (57). Frecuentemente la lesión del NSQ disminuye las proyecciones retinales a la SPZ. La SPZ es el principal relevo del NSQ involucrado en la regulación temporal de la actividad locomotora (68, 117, 118). Además, la SPZ es inervada por células del NSQ que son activadas por la luz (24), lo que sugiere que las células de la SPZ son capaces de responder indirectamente a la información luminosa proveniente de la retina a través de un relevo en el NSQ. Por otro lado, las proyecciones de la retina a la SPZ pueden influenciar directamente el estado funcional de las células de la SPZ, modulando la información transmitida por el NSQ. Recientemente se reportó la expresión del factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), en células de la retina y del NSQ (54). Este factor es liberado dentro de la SPZ por el NSQ y la retina en respuesta a la luz. El TGF- α actúa a través de la activación del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), el cual se expresa en neuronas de la SPZ. Debido a que la SPZ está idealmente localizada para integrar las eferencias del NSQ y la información luminosa proveniente de la retina, se ha sugerido que el TGF- α proveniente de las células retinales y del NSQ, a través de la activación del EGFR localizado en células de la zona subparaventricular, medie el enmascaramiento inducido por la luz (54). Los ratones con una mutación en el receptor de EGF muestran un aumento en la actividad locomotora durante el día y no presentan supresión de la actividad locomotora cuando se exponen a la luz durante la noche. Por otro lado, la administración de TGF- α dentro del tercer ventrículo inhibe la actividad locomotora de manera similar a la inhibición inducida por

la luz reportada en sujetos intactos. Estos resultados sugieren que el TGF- α , a través de la activación de los receptores EGF localizados en las neuronas de la zona subparaventricular, podría mediar las respuestas de enmascaramiento a la luz (54). Sin embargo, recientemente se reportó que al someter a estos sujetos a distintos niveles de iluminación, las respuestas de enmascaramiento fueron similares a las observadas en sujetos intactos, lo que sugiere que el funcionamiento normal de los receptores EGFR no es necesario para la expresión del enmascaramiento inducido por la luz (83).

C) Genes reloj

El mecanismo molecular que genera los ritmos circadianos en los mamíferos involucra la interacción de asas de retroalimentación positivas y negativas de procesos transcripcionales, postranscripcionales y traduccionales de los productos de diversos genes, denominados ahora genes reloj. Los elementos transcripcionales positivos incluyen a dos factores de transcripción, *Clock* y *Bmal1*, los cuales forman heterodímeros e inicián la transcripción de los tres genes Per (Per1-3) y de los dos genes Cryptocromo (Cry1-2) al unirse a sus respectivas E-box. Las proteínas Per y Cry actúan como componentes negativos, ya que Cry inhibe la transcripción de sus propios genes actuando sobre el dímero Clock-Bmal1 (101, 102, 109). Los efectos de la primera mutación de un gen reloj caracterizada a nivel molecular y conductual fue la correspondiente a la mutación del gen *Clock* (49, 114). Se ha sugerido que el gen *Clock* es importante no sólo como una parte del mecanismo central molecular del reloj biológico, sino que también participa importantemente en el mecanismo de transmisión de la información temporal del NSQ a sus efectores (112). Por ejemplo, la expresión de los genes c-fos, per1 y per2 en el NSQ, inducida por pulsos de luz, está disminuida en el ratón mutante del gen *Clock* (108); esto sugiere que la maquinaria molecular que genera los ritmos circadianos contenida en el NSQ del ratón mutante de *Clock* está alterada, o bien lo que está alterada es la transmisión de la información luminosa al NSQ, pues los ratones mutantes *Clock* muestran una atenuación en la expresión de los genes reloj inducida por la luz. Si esta respuesta resulta de una alteración del sistema de detección de la irradianza entonces sería evidente que la respuesta de enmascaramiento inducida por la luz también estaría alterada. Es importante notar que el ratón mutante de *Clock*, predominantemente nocturno, tiene un gran porcentaje de su actividad locomotora en la porción de luz en un ciclo L:O 12:12. Por otro lado, la luz continua (L:L) induce una supresión de la actividad locomotora en el ratón mutante *Clock*, lo que sugiere que éste muestra alteraciones en las respuestas del reloj biológico a la luz (112,

114). En sujetos normales, los pulsos de luz brillante, entre 100 a 1600 lux, inducen una completa supresión de la actividad locomotora (enmascaramiento negativo). En cambio, en el ratón mutante del gen Clock, estos niveles de iluminación disminuyen la actividad locomotora del sujeto pero no la suspenden completamente (98). Por otro lado, los pulsos de luz tenue inducen un incremento de los niveles basales de la actividad locomotora (enmascaramiento positivo), de manera similar a los sujetos normales (98). La alteración observada en el enmascaramiento negativo en el ratón mutante Clock podría ser debida a una reducción en la sensibilidad a la luz, a pesar de que se ha reportado un aumento en la magnitud de las respuestas de fase inducidas por pulsos de luz en estos ratones, lo que sugiere que la regulación del enmascaramiento negativo a la luz no se localiza en el NSQ. La disminución en la sensibilidad a la luz puede ser el resultado de una pérdida de células que expresan la melanopsina en la retina. No obstante, el número de estas células no se encuentra alterado en los ratones mutantes Clock. Debido a que las alteraciones observadas en el enmascaramiento negativo del ratón Clock no pueden ser explicadas en términos de una disfunción de una clase de células fotorreceptivas en específico, ésta puede depender de cambios en la interacción entre los diferentes sistemas retinianos. Los conos y los bastones participan fundamentalmente en la visión pero también sirven como fotorreceptores involucrados en la detección de la irradiancia, debido a que las respuestas de fase a la luz, la sincronización, el enmascaramiento y la respuesta pupilar persisten en el ratón *knockout* de melanopsina (60, 81, 85). El doble papel de los fotorreceptores clásicos es concordante con los datos anatómicos que demuestran que algunos bastones proyectan hacia células inmunoreactivas a la melanopsina y a otras con un fenotipo distinto (12). Entonces si la mutación del gen Clock afecta el desarrollo de las conexiones de los bastones que proyectan hacia células inmunoreactivas a melanopsina, podría generarse una alteración en la sensibilidad, en la cinética o en el procesamiento de algunas señales de irradiancia originadas en los bastones.

Por ahora, la participación de otros genes reloj en la regulación del enmascaramiento a la luz no ha sido determinada, por lo que sería muy importante no sólo caracterizar el efecto de la mutación de otros genes reloj sino también determinar su participación en otras áreas cerebrales (osciladores periféricos) importantes para la regulación del enmascaramiento a la luz.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por los proyectos: Fundación Gonzalo Ríos Arronte, INP-2040 Y SEP-CONACYT 2004-CO1-47804.

REFERENCIAS

- AGUILAR-ROBLERO R, GARCIA-HERNANDEZ F, AGUILAR R, ARANKOWSKY-SANDOVAL G, DRUCKER-COLIN R: Suprachiasmatic nucleus transplants function as an endogenous oscillator only in constant darkness. *Neurosci Lett*, 69(1):47-52. 1986.
- AGUILAR-ROBLERO R, DRUCKER-COLIN R: The role of the suprachiasmatic nuclei in the regulation of circadian rhythms in mammals. *Boletín Estudios Medios Biológicos*, 35:35-51, 1987.
- ALBERS HE, LYDIC R, MOORE-EDE MC: Entrainment and masking of circadian drinking rhythms in primates: influence of light intensity. *Physiol Behav*, 28(2):205-11, 1982.
- ARENDET J, RAVAULT JP: Suppression of melatonin secretion in Ile-de-France rams by different light intensities. *J Pineal Res*, 5(3):245-50. 1988.
- ARENDET J: *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. Chapman and Hall, Londres, 1995.
- ASCHOFF J: Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 25:11-28, 1960.
- ASCHOFF J, VON GOETZ C: Circadian activity rhythms in squirrel monkeys: entrainment by temperature cycles. *J Biol Rhythms*, 1(2):91-9, 1986.
- ASCHOFF J: Masking of circadian rhythms by zeitgebers as opposed to entrainment. *Advances Bioscience*, 73:149-161, 1988.
- ASCHOFF J, VON GOETZ C: Masking of circadian activity rhythms in hamsters by darkness. *J Comp Physiol [A]*, 162(4):559-62, 1988.
- ASCHOFF J, VON GOETZ C: Masking of circadian activity rhythms in canaries by light and dark. *J Biol Rhythms*, 4(1):29-38, 1989.
- ASCHOFF J: Masking and parametric effects of high-frequency light-dark cycles. *Jpn J Physiol*, 49(1):11-8, 1999.
- BELENKY MA, SMERASKI CA, PROVENCIO I, SOL-LARS PJ, PICKARD GE: Melanopsin retinal ganglion cells receive bipolar and amacrine cell synapses. *J Comp Neural*, 460(3):380-93, 2003.
- BENSHOFF HM, BRAINARD GC, ROLLAG MD, LYNCH GR: Suppression of pineal melatonin in *Peromyscus leucopus* by different monochromatic wavelengths of visible and near-ultraviolet light (UV-A). *Brain Res*, 420(2):397-402, 1987.
- BINKLEY S, MÖSHER K: Direct and circadian control of sparrow behavior by light and dark. *Physiol Behav*, 35(5):785-97, 1985.
- BOER GJ, GRIFFIOEN HA, DUINDAM H, VAN DER WOUDE TP, RIETVELD WJ: Light/dark-induced effects on behavioural rhythms in suprachiasmatic nucleus lesioned rats irrespective of the presence of functional suprachiasmatic nucleus brain implants. *J Interdiscipl Cycle Res*, 24(2):118-136, 1993.
- BORBÉLY AA: Effects of light on sleep and activity rhythms. *Prog Neurobiol*, 10(1):1-31, 1978.
- BRAINARD GC, RICHARDSON BA, KING TS, REITER RJ: The influence of different light spectra on the suppression of pineal melatonin content in the Syrian hamster. *Brain Res*, 294(2):333-9, 1984.
- CARDINALI DP, LARIN F, WURTMAN RJ: Action spectra for effects of light on hydroxyindole-o-methyl transferases in rat pineal, retina and harderian gland. *Endocrinology*, 91(4):877-86, 1972.
- CIPOLLA-NETO J, BARTOLI I, SERAPHIM PM, AFECHE SC y cols.: The effects of lesions of the thalamic intergeniculate leaflet on the pineal metabolism. *Brain Res*, 691(1-2):133-41, 1995.
- DALY M, BEHREND PR, WILSON MI: Activity patterns of Kangaroo Rats- Granivores in a desert habitat. En: *Activity Patterns in Small Mammals*. Halle S, Stenseth N (eds.). Springer-Verlang, 145-158, Berlin, 2000.

21. DECOURSEY PJ, KRULAS JR, MELE G, HOLLEY DC: Circadian performance of suprachiasmatic nuclei (SCN)-lesioned antelope ground squirrels in a desert enclosure. *Physiol Behav*, 62(5):1099-108, 1997.
22. DECOURSEY PJ, KRULAS JR: Behavior of SCN-lesioned chipmunks in natural habitat: a pilot study. *J Biol Rhythms*, 13(3):229-44, 1998.
23. DECOURSEY PJ, WALKER JK, SMITH SA: A circadian pacemaker in free-living chipmunks: essential for survival? *J Comp Physiol [A]*, 186(2):169-80, 2000.
24. DE LA IGLESIAS HO, SCHWARTZ WJ: A subpopulation of efferent neurons in the mouse suprachiasmatic nucleus is also light responsive. *Neuroreport*, 13(6):857-60, 2002.
25. DEVESON SL, ARENDT J, FORSYTH IA: Sensitivity of goats to a light pulse during the night as assessed by suppression of melatonin concentrations in the plasma. *J Pineal Res*, 8(2):169-77, 1990.
26. DOI M, YUNOVSKY I, HIRAYAMA J, MALERBA M y cols.: Impaired light masking in dopamine D2 receptor-null mice. *Nat Neurosci*, 9(6):732-734, 2006.
27. EBIHARA S, TSUJI K: Entrainment of the circadian activity rhythm to the light cycle: effective light intensity for a Zeitgeber in the retinal degenerate C3H mouse and the normal C57BL mouse. *Physiol Behav*, 24(3):523-7, 1980.
28. EDELSTEIN K, AMIR S: Non-photic manipulations induce expression of Fos protein in the suprachiasmatic nucleus and intergeniculate leaflet in the rat. *Brain Res*, 690(2):254-8, 1995.
29. EDELSTEIN K, MROSOVSKY N: Behavioral responses to light in mice with dorsal lateral geniculate lesions. *Brain Res*, 918(1-2):107-12, 2001.
30. ERKERT HG: Der Einfluss des Mondlichtes auf die Aktivitätsperiode nachtaktiver saugtiere. *Oecologia Berlin*, 14:269-287, 1974.
31. ERKERT HG, GROBER J: Direct modulation of activity and body temperature of owl monkeys (*Aotus lemurinus griseimembra*) by low light intensities. *Folia Primatol (Basel)*, 47(4):171-88, 1986.
32. FOSTER RG, PROVENCIO I, HUDSON D, FISKE S, DE GRIP W, MENAKER M: Circadian photoreception in the retinaally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol [A]*, 169(1):39-50, 1991.
33. FOSTER RG, MENAKER M: Circadian photoreception in mammals and others vertebrates. En: Wetterberg L (ed.). *Light and Biological Rhythms in Man*. Pergamon Press, P.73-91, Oxford, 1993.
34. FREEDMAN MS, LUCAS RJ, SONI B, VON SCHANTZ M y cols.: Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 284(5413):502-4, 1999.
35. FRY FEJ: *Effects of the Environment on Animal Activity. University of Toronto Studies*. Biological series. No 55. University of Toronto Press. P.1-62, Toronto, 1947.
36. FULLER CA, LYDIC R, SULZMAN FM, ALBERS HE y cols.: Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *Am J Physiol*, 241(5):R385-91, 1981.
37. GANDER PH, MOORE-EDE MC: Light-dark masking of circadian temperature and activity rhythms in squirrel monkeys. *Am J Physiol*, 245(6):R927-34, 1983.
38. GERM M, TOMIOKA K: Circadian period modulation and masking effects induced by repetitive light pulses in locomotor rhythms of the Cricket, *Gryllus bimaculatus*. *Zool Sci*, 15:309-316, 1988.
39. HARRINGTON ME, RUSAK B: Photic responses of geniculo-hypothalamic tract neurons in the Syrian hamster. *Vis Neurosci*, 2(4):367-75, 1989.
40. HARRINGTON ME: The ventral lateral geniculate nucleus and the intergeniculate leaflet: interrelated structures in the visual and circadian systems. *Neurosci Biobehav Rev*, 21(5):705-27, 1997.
41. HATTAR S, LIAO HW, TAKAO M, BERSON DM, YAU KW: Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 295(5557):1065-70, 2002.
42. HATTAR S, LUCAS RJ, MROSOVSKY N, THOMPSON S y cols.: Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 424(6944):76-81, 2003.
43. IBUKA N, INOUYE SI, KAWAMURA H: Analysis of sleep-wakefulness rhythms in male rats after suprachiasmatic nucleus lesions and ocular enucleation. *Brain Res*, 122(1):33-47, 1977.
44. ILLNEROVA H, VANECEK J: Response of rat pineal serotonin N-acetyltransferase to one min light pulse at different night times. *Brain Res*, 167(2):431-4, 1979.
45. ILLNEROVA H, VANECEK J, KRECEK J, WETTERBERG L, SAAF J: Effect of one minute exposure to light at night on rat pineal serotonin N-acetyltransferase and melatonin. *J Neurochem*, 32(2):673-5, 1979.
46. KAS MJ, EDGAR DM: A nonphotic stimulus inverts the diurnal-nocturnal phase preference in Octodon degus. *J Neurosci*, 19(1):328-33, 1999.
47. KATONA C, SMALE L: Wheel-running rhythms in Arvicantis niloticus. *Physiol Behav*, 61(3):365-72, 1997.
48. KENNAWAY DJ, ROWE SA: Impact of light pulses on 6-sulphatoxymelatonin rhythms in rats. *J Pineal Res*, 16(2):65-72, 1994.
49. KING DP, ZHAO Y, SANGORAM AM, WILSBACHER LD y cols. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell*, 89(4):641-53, 1997.
50. KLEIN DC, WELLER JL, MOORE RY: Melatonin metabolism: neural regulation of pineal serotonin: acetyl coenzyme A N-acetyltransferase activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68(12):3107-10, 1971.
51. KLEIN DC, WELLER JL: Rapid light-induced decrease in pineal serotonin N-Acetyl transferase Activity. *Science*, 177(48)532-533, 1972.
52. KLEIN DC, MOORE RY: Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retino-hypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*, 174(2):245-62, 1979.
53. KLEIN DC, MOORE RY, REPPERT SM: *Suprachiasmatic Nuclei: The Mind's Clock*. Oxford University Press, Oxford, 1991.
54. KRAMER A, YANG FC, SNODGRASS P, LI X y cols.: Regulation of daily locomotor activity and sleep by hypothalamic EGF receptor signaling. *Science*, 294(5551):2511-5, 2001.
55. KRONAUER RE, CZEISLER CA, PILATO SF, MOORE EDE MC, WEITZMAN ED: Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am J Physiol*, 242(R3-R17, 1982.
56. LEWY AJ, WEHR TA, GOODWIN FK, NEWSOME DA, MARKEY SP: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210(4475):1267-9, 1980.
57. LI X, GILBERT J, DAVIS FC: Disruption of masking by hypothalamic lesions in Syrian hamsters. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 191(1):23-30, 2005.
58. LUCAS RJ, FOSTER RG: Neither functional rod photoreceptors nor rod or cone outer segments are required for the photic inhibition of pineal melatonin. *Endocrinology*, 140(4):1520-4, 1999.
59. LUCAS RJ, FREEDMAN MS, MUÑOZ M, GARCIA-FERNANDEZ JM, FOSTER RG: Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 284(5413):505-7, 1999.
60. LUCAS RJ, HATTAR S, TAKAO M, BERSON DM, FOSTER RG, YAU KW: Diminished pupillary light reflex at high

- irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*, 299(5604):245-7, 2003.
61. MILLER AM, OBERMEYER WH, BEHAN M, BENCA RM: The superior colliculus-pretectum mediates the direct effects of light on sleep. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95(15):8957-62, 1998.
 62. MILLER AM, MILLER RB, OBERMEYER WH, BEHAN M, BENCA RM: The pretectum mediates rapid eye movement sleep regulation by light. *Behav Neurosci*, 113(4):755-65, 1999.
 63. MINORS DS, WATERHOUSE JM: Masking and biological rhythms. *Chronobiol Int*, 6(1):1-2, 1989.
 64. MINORS DS, WATERHOUSE JM: Masking in humans: the problem and some attempts to solve it. *Chronobiol Int*, 6(1):29-53, 1989.
 65. MISTLBURGER RE: Nonphotic entrainment of circadian activity rhythms in suprachiasmatic nuclei-ablated hamsters. *Behav Neurosci*, 106(1):192-202, 1992.
 66. MOORE RY, LENN NJ: A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol*, 146(1):1-14, 1972.
 67. MOORE RY, CARD JP: Intergeniculate leaflet: an anatomically and functionally distinct subdivision of the lateral geniculate complex. *J Comp Neurol*, 344(3):403-30, 1994.
 68. MOORE RY, SPEH JC, LEAK RK: Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res*, 309(1):89-98, 2002.
 69. MOORE-EDE MC, ZULZMAN FM, FULLER CA: *The Clocks That Time Us*. Harvard University Press, Cambridge, 1982.
 70. MORIN LP: The Circadian Visual System. *Brain Res Rev*, 67:102-127, 1994.
 71. MORIN LP, BLANCHARD JH: Neuropeptide Y and enkephalin immunoreactivity in retinorecipient nuclei of the hamster pretectum and thalamus. *Vis Neurosci*, 14(4):765-77, 1997.
 72. MROSOVSKY N: Nonphotic enhancement of adjustment to new light-dark cycles: masking interpretation discounted. *J Biol Rhythms*, 4(3):365-70, 1989.
 73. MROSOVSKY N: In praise of masking: behavioural responses of retinally degenerate mice to dim light. *Chronobiol Int*, 11(6):343-8, 1994.
 74. MROSOVSKY N, HAMPTON RR: Spatial responses to light in mice with severe retinal degeneration. *Neurosci Lett*, 222(3):204-6, 1997.
 75. MROSOVSKY N, FOSTER RG, SALMON PA: Thresholds for masking responses to light in three strains of retinally degenerate mice. *J Comp Physiol [A]*, 184(4):423-8, 1999.
 76. MROSOVSKY N: Masking: history, definitions, and measurement. *Chronobiol Int*, 16(4):415-29, 1999.
 77. MROSOVSKY N, SALMON PA, FOSTER RG, MCCALL MA: Responses to light after retinal degeneration. *Vision Res*, 40(6):575-8, 2000.
 78. MROSOVSKY N, LUCAS RJ, FOSTER RG: Persistence of masking responses to light in mice lacking rods and cones. *J Biol Rhythms*, 16(6):585-8, 2001.
 79. MROSOVSKY N: Further characterization of the phenotype of mCry1/mCry2-deficient mice. *Chronobiol Int*, 18(4):613-25, 2001.
 80. MROSOVSKY N, SALMON PA: Learned arbitrary responses to light in mice without rods or cones. *Naturwissenschaften*, 89(11):525-7, 2002.
 81. MROSOVSKY N, HATTAR S: Impaired masking responses to light in melanopsin-knockout mice. *Chronobiol Int*, 20(6):989-99, 2003.
 82. MROSOVSKY N, HATTAR S: Diurnal mice (*Mus musculus*) and other examples of temporal niche switching. *J Comp Physiol Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 191(11):1011-24, 2005.
 83. MROSOVSKY N, REDLIN U, ROBERTS RB, THREADGILL DW: Masking in waved-2 mice: EGF receptor control of locomotion questioned. *Chronobiol Int*, 22(6):963-74, 2005.
 84. PAGE TL: Masking in invertebrates. *Chronobiol Int*, 6(1):3-11, 1989.
 85. PANDA S, SATO TK, CASTRUCCI AM, ROLLAG MD y cols.: Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*, 298(5601):2213-6, 2002.
 86. PICKARD GE: Bifurcating axons of retinal ganglion cells terminate in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet of the thalamus. *Neurosci Lett*, 55(2):211-7, 1985.
 87. PICKARD GE, SOLLARS PJ, RINCHIK EM, NOLAN PM, BUCAN M: Mutagenesis and behavioral screening for altered circadian activity identifies the mouse mutant, Wheels. *Brain Res*, 705(1-2):255-66, 1995.
 88. PROVENCIO I, WONG S, LEDERMAN AB, ARGAMASO SM, FOSTER RG: Visual and circadian responses to light in aged retinally degenerate mice. *Vision Res*, 34(14):1799-806, 1994.
 89. PROVENCIO I, COOPER HM, FOSTER RG: Retinal projections in mice with inherited retinal degeneration: implications for circadian photoentrainment. *J Comp Neurol*, 395(4):417-39, 1998.
 90. PROVENCIO I, ROLLAG MD, CASTRUCCI AM: Photo-receptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature*, 415(6871):493, 2002.
 91. RAJARATHAM SM, REDMAN JR: Social contact synchronizes free-running activity rhythms of diurnal palm squirrels. *Physiol Behav*, 66(1):21-6, 1999.
 92. REDLIN U, MROSOVSKY N: Masking of locomotor activity in hamsters. *J Comp Physiol [A]*, 184(4):429-37, 1999.
 93. REDLIN U, MROSOVSKY N: Masking by light in hamsters with SCN lesions. *J Comp Physiol [A]*, 184(4):439-48, 1999.
 94. REDLIN U, VRANG N, MROSOVSKY N: Enhanced masking response to light in hamsters with IGL lesions. *J Comp Physiol [A]*, 184(4):449-56, 1999.
 95. REDLIN U: Neural basis and biological function of masking by light in mammals: suppression of melatonin and locomotor activity. *Chronobiol Int*, 18(5):737-58, 2001.
 96. REDLIN U, COOPER HM, MROSOVSKY N: Increased masking response to light after ablation of the visual cortex in mice. *Brain Res*, 965(1-2):1-8, 2003.
 97. REDLIN U, MROSOVSKY N: Nocturnal activity in a diurnal rodent (*Arvicantis niloticus*): the importance of masking. *J Biol Rhythms*, 19(1):58-67, 2004.
 98. REDLIN U, HATTAR S, MROSOVSKY N: The circadian Clock mutant mouse: impaired masking response to light. *J Comp Physiol Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 191(1):51-9, 2005.
 99. REITER RJ, HURLBUT EC, BRAINARD GC, STEINLECHNER S, RICHARDSON BA: Influence of light irradiance on hydroxyindole-O-methyltransferase activity, serotonin-N-acetyltransferase activity, and radioimmunoassayable melatonin levels in the pineal gland of the diurnally active Richardson's ground squirrel. *Brain Res*, 288(1-2):151-7, 1983.
 100. RENSING L: Is «masking» an appropriate term? *Chronobiol Int*, 6(4):297-300, 1989.
 101. REPPERT SM, WEAVER DR: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901):935-41, 2002.
 102. REPPERT SM, WEAVER DR: Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol*, 63:647-76, 2001.
 103. RIETVELD WJ, MINORS DS, WATERHOUSE JM: Circadian rhythms and masking: an overview. *Chronobiol Int*, 10(4):306-12, 1993.
 104. RUBY NF, BRENNAN TJ, XIE X, CAO V y cols.: Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science*, 298(5601):2211-3, 2002.
 105. SATINOFF E, PROSSER RA: Suprachiasmatic nuclear lesions eliminate circadian rhythms of drinking and activity, but

- not of body temperature, in male rats. *J Biol Rhythms*, 3(1):1-22, 1988.
106. SCALIA F: The termination of retinal axons in the pretectal region of mammals. *J Comp Neurol*, 145(2):223-57, 1972.
107. SELBY CP, THOMPSON C, SCHMITZ TM, VAN GELDER RN, SANCAR A: Functional redundancy of cryptochromes and classical photoreceptors for nonvisual ocular photoreception in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(26):14697-702, 2000.
108. SHEARMAN LP, WEAVER DR: Photic induction of Period gene expression is reduced in Clock mutant mice. *Neuroreport*, 10(3):613-8, 1999.
109. SHEARMAN LP, SRIRAM S, WEAVER DR, MAYWOOD ES y cols.: Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, 288(5468):1013-9, 2000.
110. SISK CL, STEPHAN FK: Central visual pathways and the distribution of sleep in 24-hr and 1-hr light-dark cycles. *Physiol Behav*, 29(2):231-9, 1982.
111. SONG X RUSAK B: Acute effects of light on body temperature and activity in Syrian hamsters: influence of circadian phase. *Am J Physiol*, 278(5):R1369-80, 2000.
112. SPOELSTRA K, OKLEJEWICZ M, DAAN S: Restoration of self-sustained circadian rhythmicity by the mutant clock allele in mice in constant illumination. *J Biol Rhythms*, 17(6):520-5, 2002.
113. STEPHAN FK, ZUCKER I: Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 69(6):1583-6, 1972.
114. VITATERNA MH, KING DP, CHANG AM, KORNHAUSER JM y cols.: Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science*, 264(5159):719-25, 1994.
115. WATERHOUSE J, MINORS D: Masking and entrainment. *Advances Bioscience*, 73:163-171, 1988.
116. WATERHOUSE J, MINORS D, AKERSTEDT T, HUME K, KERKHOF G: Circadian rhythm adjustment: difficulties in assessment caused by masking. *Pathol Biol (Paris)*, 44(3):205-7, 1996.
117. WATTS AG, SWANSON LW, SANCHEZ-WATTS G: Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. *J Comp Neurol*, 258(2):204-29, 1987.
118. WATTS AG, SWANSON LW: Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat. *J Comp Neurol*, 258(2):230-52, 1987.